MENTIONS LEGALES COMPLETES

INDUCTOS® 12 mg

Kit pour implant

Dibotermine alpha

FORMES ET PRESENTATIONS

InductOs 12 mg - kit pour implant

Chaque kit d'InductOs contient :
- 12 mg de poudre de dibotermine alpha stérile dans un flacon de 20 ml (verre de Type I) fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyl scellé par un feuillet en aluminium et un capuchon en plastique,
- solvant pour reconstitution dans un flacon de 10ml (verre de Type I) fermé par un bouchon en caoutchouc de bromobutyl scellé par un feuillet en aluminium et un capuchon plastique,
- une matrice stérile dans un emballage blister en chlorure polyvinylique (PVC) scellé par un couvercle en Tyvek,
- 2 seringues stériles jetables de polypropylène de 10 ml,
- 2 aiguilles stériles (acier inoxydable).

Le kit se compose d'une poudre blanche de dibotermine alpha pour solution, d'un solvant incolore et d'une matrice blanche.

COMPOSITION

Un flacon contient 12 mg de dibotermine alpha*. Après reconstitution InductOs contient 1,5 mg/ml de dibotermine alpha.

*la dibotermine alpha (Protéine-2 ostéogénique humaine recombinante; rhBMP-2) est une protéine humaine dérivée d'une lignée de cellules recombinantes d'ovaire de hamster chinois (CHO).

Excipients :
Poudre : saccharose, glycine, acide glutamique, chlorure de sodium, polysorbate 80, hydroxyde de sodium
Solvant : eau pour préparations injectables
Matrice : collagène bovin de Type I.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

InductOs est indiqué en tant qu'alternative à l'autogreffe osseuse pour l'arthrodèse lombaire antérieure sur un niveau (en L4 - S1) chez les adultes présentant une discopathie dégénérative et ayant suivi un traitement non-chirurgical pour cette pathologie pendant au moins 6 mois.

InductOs est indiqué dans le traitement des fractures de tibia chez l'adulte, en tant que complément au traitement standard comprenant la réduction de la fracture ouverte et la fixation par enclouage centromédullaire.

Cf. Propriétés pharmacodynamiques.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

InductOs doit être utilisé par un chirurgien spécialisé.

InductOs est préparé immédiatement avant l'usage, à partir d'un kit contenant tous les ingrédients nécessaires. Une fois préparé, InductOs contient de la dibotermine alpha à une concentration de 1,5 mg/ml (12 mg par flacon).

Inductos ne doit pas être utilisé à une concentration supérieure à 1,5 mg/l (cf. Surdosage)

Les données concernant l'efficacité et la sécurité d'InductOs chez les personnes âgées (> 65 ans) sont très limitées.

Les données concernant l'utilisation chez l'enfant sont limitées.

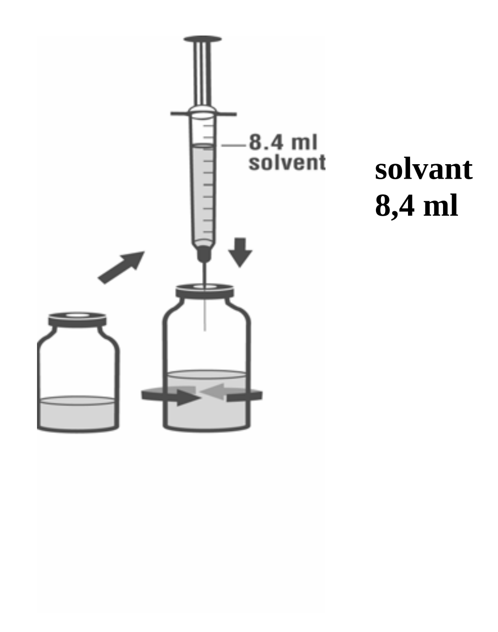
Préparation du produit

Dans un champ non stérile

1. En utilisant une technique aseptique, placer une seringue, une aiguille et l'emballage interne de la matrice sur le champ stérile.

2. Désinfecter les bouchons des flacons de dibotermine alpha et de solvant.

3. En utilisant la seconde seringue et la seconde aiguille du kit, reconstituer le flacon de dibotermine alpha avec 8,4 ml de solvant. Injecter doucement le solvant dans le flacon contenant la dibotermine alpha lyophilisée. Renverser doucement le flacon afin d'aider à la reconstitution. Ne pas agiter. Jeter la seringue et l'aiguille après usage.



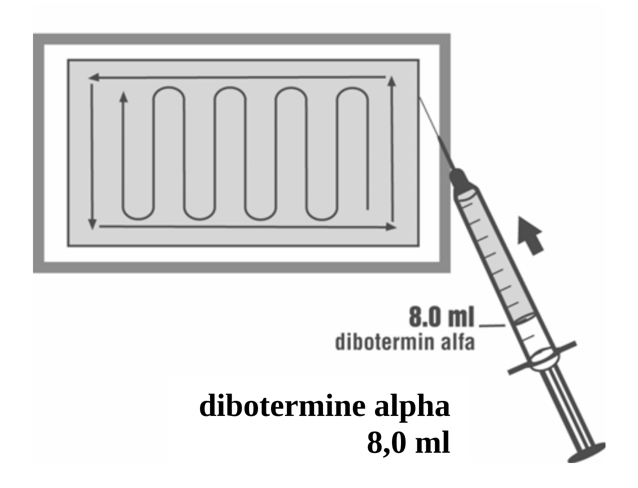
4. Désinfecter le bouchon du flacon reconstitué de dibotermine alpha.

Dans un champ stérile

5. Ouvrir l'emballage interne de la matrice et laisser la matrice dans son plateau.

6. A l'aide de la seringue et de l'aiguille mises en champ stérile à l'étape 1, prélever, de façon aseptique, 8 ml de la solution reconstituée de dibotermine alpha du flacon situé dans le champ non stérile en tenant le flacon à l'envers pour faciliter le prélèvement.

7. En laissant la matrice dans son plateau, répartir UNIFORMÉMENT la solution de dibotermine alpha sur la matrice selon la figure ci-dessous.



8. Attendre AU MOINS 15 minutes avant d'utiliser le produit InductOs reconstitué. Le produit doit être utilisé dans un délai de 2 heures après préparation.

Pour éviter de surcharger la matrice, il est important de reconstituer la dibotermine alpha et d'humidifier toute l'éponge comme décrit ci-dessus.

9. Suivre les instructions correspondant à l'opération prévue – arthrodèse antérieure lombaire ou réparation d'une fracture du tibia.

Mode d'emploi pour l'utilisation lors d'une opération d'arthrodèse antérieure lombaire

InductOs ne doit pas être utilisé seul dans cette indication, mais doit être utilisé avec l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE®.

Pré-Implantation

Couper la matrice imbibée d'InductOs en 6 parties égales (environ 2,5 x 5 cm). Pendant la découpe et la manipulation, la perte excessive de liquide d'InductOs doit être évitée. Ne pas presser.

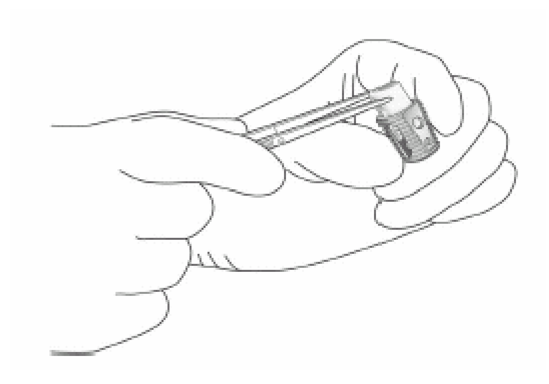
Le nombre de morceaux d'InductOs nécessaire dépend de la taille de l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE employé. Le tableau ci-dessous indique le nombre de rectangles de 2,5 x 5 cm d'InductOs nécessaires en fonction de la taille de l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE.

Taille de l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE et nombre de morceaux d'InductOs correspondant	
Taille de l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE (grand diamètre x longueur)	***Nombre de morceaux de 2,5 x 5 cm d'InductOs par Implant conique de fusion lombaire LT-CAGE***
14 mm x 20 mm	1
14 mm x 23 mm	1
16 mm x 20 mm	1
16 mm x 23 mm	2
16 mm x 26 mm	2
18 mm x 23 mm	2
18 mm x 26 mm	2

Implantation

En utilisant des pinces pour éviter une perte excessive de liquide, enrouler soigneusement le nombre de morceaux d'InductOs requis par implant LT-CAGE et insérer chaque rouleau dans l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE correspondant, comme le montre la figure ci-dessous.

Se référer à la notice de l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE pour les instructions d'implantation de celui-ci.



Post-Implantation

Ne pas irriguer la plaie après implantation d'InductOs et de l'implant LT-CAGE. Si un drain chirurgical est requis, placer le drain loin du site d'implantation ou, de préférence, dans une zone superficielle par rapport au site d'implantation.

Mode d'emploi dans les fractures du tibia

Pré-Implantation

Réaliser la réduction définitive, la fixation et l'hémostase de la fracture avant d'implanter InductOs.

InductOs n'assure pas la stabilité mécanique et ne doit pas être utilisé pour remplir des espaces en présence de forces de compression.

Si nécessaire, InductOs peut être plié ou coupé avant l'implantation. Pendant la manipulation, la perte excessive de liquide d'InductOs doit être évitée. Ne pas presser. Si, suivant la configuration chirurgicale, une partie seulement du produit est nécessaire, préparer d'abord tout le produit InductOs (selon les étapes 1-8 ci-dessus), puis couper le produit à la taille désirée et jeter la partie inutilisée.

Implantation

InductOs sera implanté une fois que les traitements standards de la fracture et de la plaie seront achevés, c'est-à-dire à la fermeture des tissus mous. Le nombre de kits d'InductOs à utiliser et le volume d'InductOs à implanter sont déterminés par l'anatomie de la fracture et la possibilité de fermer la plaie sans trop tasser ou comprimer le produit. D'une façon générale, chaque site de fracture est traité avec le contenu d'un kit. La dose maximum d'InductOs est de 2 kits. La surface accessible de la fracture (lignes de fracture et défauts osseux) doit être autant que possible recouverte d'InductOs. Placer InductOs de sorte qu'il recouvre la zone de la fracture et assure un bon contact avec les fragments proximaux et distaux principaux. Il n'est pas nécessaire de superposer le contenu de plusieurs kits pour obtenir l'effet désiré.

Pendant l'implantation, l'utilisation de pinces pour manipuler InductOs est nécessaire afin d'éviter une perte excessive de liquide.

InductOs peut être placé dans une lacune (sans le tasser), être plié, roulé ou enveloppé, en fonction de la géométrie de la fracture. Ne pas presser.

Post-Implantation

Ne pas irriguer la plaie, une fois que InductOs est implanté.

Si un drain chirurgical est requis, placer le drain loin du site d'implantation ou, de préférence, dans une zone superficielle par rapport au site d'implantation.

Afin d’assurer une efficacité potentielle maximale, il est important de recouvrir complètement InductOs par les tissus mous après son implantation.

CONTRE-INDICATIONS

InductOs est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité à la susbstance active ou à l’un des excipients,
- Une immaturité du squelette,
- Toute tumeur évolutive ou tout patient traité pour une tumeur maligne,
- Une infection active au site opéré,
- Un syndrome des loges persistant ou des séquelles neurovasculaires d’un syndrome des loges,
- Des fractures pathologiques comme celles observées dans la maladie de Paget mais non limitées à celle-ci ou dans l'os métastatique.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

InductOs peut causer une résorption initiale de l'os trabéculaire environnant. Par conséquent, en l'absence de données cliniques, le produit ne doit pas être utilisé pour des applications directes sur l'os trabéculaire où une résorption passagère de l’os peut créer un risque de fragilité osseuse. Lors de l’utilisation d’InductOs avec l’implant LT-CAGE (cf. Posologie et mode d’administration) dans des essais cliniques portant sur l’arthrodèse antérieure lombaire, la fréquence et la gravité de la résorption de l’os mise en évidence par une radiotransparence et/ou une migration de l’implant étaient similaires à celles observées chez les patients traités par autogreffe osseuse.

Il n’existe aucune donnée relative à la sécurité et à l’efficacité de l’utilisation d’InductOs chez des patients porteurs d’une maladie auto-immune, notamment la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie, le syndrome de Sjögren et la dermatomyosite/polymyosite .

L’efficacité et la sécurité du produit n’ont pas été démontrées chez des patients présentant une ostéopathie métabolique.

Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale.

La dibotermine alpha et le collagène bovin de Type I peuvent provoquer des réactions immunitaires chez certains patients.

Anticorps anti-dibotermine alpha : Dans les études sur l'arthrodèse lombaire antérieure, 0,7% des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps, contre 0,8% des patients traités par autogreffe osseuse. Dans les études sur la fracture du tibia, 4,4% des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps, contre 0,6% dans le groupe contrôle.

Anticorps anti-collagène bovin de Type I : Dans les études sur l'arthrodèse lombaire antérieure, 19% des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps anti-collagène bovin de Type I contre 13% des patients traités par autogreffe osseuse. Dans les études sur la fracture du tibia, 15,7% des patients ayant reçu InductOs ont développé des anticorps anti-collagène bovin de Type I, contre 11,8% des patients du groupe contrôle. Aucun patient présentant un test positif aux anticorps anti-collagène bovin de Type I n'a développé d'anticorps anti-collagène humain de Type I, et ce pour les deux indications du produit.

Bien qu'aucune association évidente avec le résultat clinique ou les effets indésirables n'ait été observée au cours des études cliniques, le développement potentiel d'anticorps neutralisants ou de réaction de type hypersensibilité ne peut être exclue. Une attention particulière doit être apportée sur le rapport bénéfice / risque chez les patients ayant déjà reçu du collagène injectable (cf. Contre-indications). La possibilité d'une réaction immunitaire au produit devra être évaluée dans les cas où l'on suspecte un effet indésirable de type immunologique.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi en relation avec l'arthrodèse lombaire antérieure.

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation d'InductOs n'ont pas été démontrées avec des implants vertébraux autres que LT-CAGE, à d'autres sites d'implantation que la colonne vertébrale lombaire en L_4-S_1 ou dans d'autres techniques chirurgicales que la voie antérieure ouverte ou antérieure laparoscopique. Une formation osseuse postérieure a été observée dans certains cas, lors du traitement de la discopathie dégénérative par une opération de fusion intersomatique lombaire par voie postérieure à l'aide d'implants cylindriques filetés et de dibotermine alpha.

Une compression nerveuse due à l'utilisation d'InductOs et à la formation d'os ectopique a été rapportée. Dans ces conditions, une intervention chirurgicale supplémentaire peut être nécessaire.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi en relation avec les fractures du tibia.

InductOs est destiné à être utilisé chez des patients présentant les caractéristiques suivantes :

- une réduction et une stabilisation de fracture adéquates pour assurer la stabilité mécanique,
- un statut neurovasculaire adéquat (par ex. absence de syndrome de loge, faible risque d'amputation),
- une hémostase adéquate (fournissant un site d'implantation relativement sec),
- une absence de réparation défectueuse de large segment de l'os long, dans lequel la compression importante du tissu mou peut se produire.

L’implant ne peut être employé au site de fracture que dans de bonnes conditions de visibilité du site et avec très grand soin (cf. Posologie et mode d’administration).

Les données d’efficacité dans le cas d’une fracture du tibia n’ont été obtenues qu’à partir d’essais cliniques contrôlés dans lesquels les fractures ouvertes de tibia ont été stabilisées au moyen d’un enclouage centromédullaire (cf Propriétés pharmacodynamiques).

InductOs n’assure pas la stabilité mécanique et ne doit pas être utilisé pour remplir un espace en présence de forces de compression. Les techniques de soins des fractures d’os long et des tissus mous doivent être basées sur des pratiques reconnues, y compris pour le contrôle de l'infection.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Aucune étude d’intéraction n'a été réalisée. La dibotermine alpha étant une protéine qui n'a pas été identifiée dans la circulation générale, il est peu probable qu’elle donne lieu à des interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique.

Les données issues des études cliniques sur les fractures du tibia montrent que l’utilisation d’InductOs chez des patients recevant des glucocorticoïdes n'a été associée à aucun effet indésirable apparent. Dans les études précliniques, l’administration concomitante de glucocorticoïdes a diminué la réparation osseuse (mesurée en pourcentage de changement par rapport au groupe contrôle), mais l’efficacité d’InductOs n'a pas été modifiée.

Dans les essais cliniques sur les fractures du tibia, des effets indésirables d’intensité modérée ou moyenne en rapport avec la cicatrisation de plaie (par exemple, drainage de plaie) ont été davantage observés pour les patients traités par InductOs et recevant de façon conjointe des AINS pendant 14 jours consécutifs, que pour les patients traités par InductOs n’ayant pas reçu d’AINS. Bien qu’aucune modification n'ait été observée ultérieurement chez ces patients, une interaction entre les AINS et InductOs ne peut être exclue.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :
Il n’existe pas de données pertinentes concernant l’utilisation de la dibotermine alpha chez la femme enceinte.

Des études chez l’animal ont montré une toxicité dans la fonction reproductive (cf. Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel chez l’être humain n’est pas connu.

D’après les études conduites chez l’animal, un effet des anticorps anti-dibotermine alpha sur le développement embryo-fœtal ne peut être écarté (cf. Données de sécurité précliniques). De part le risque inconnu associé au développement potentiel d’anticorps neutralisant anti-dibotermine alpha pour le foetus, InductOs ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d’une nécessité absolue (cf. Mises en garde et précautions d’emploi). Chez les femmes en âge de procréer, l’utilisation

d'une contraception efficace doit être maintenue jusqu'au moins 12 mois après le traitement.

Allaitement :
L'excrétion de la dibotermine alpha dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de la dibotermine alpha n'a pas été étudiée chez l'animal. L'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par InductOs.

CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés, mais puisque InductOs n'a pas d'effet systémique, il est peu probable qu'il occasionne une gêne dans la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

EFFETS INDESIRABLES

Plus de 1490 patients ont été évalués lors des essais cliniques, parmi lesquels plus de 955 ont été traités par InductOs. Dans les études des fractures des os longs, plus de 418 patients ont été traités par InductOs. Dans les études portant sur l'arthrodèse lombaire antérieure, plus de 288 patients ont été traités par InductOs.

Après la mise sur le marché, des oedèmes localisés ont été rapportés chez des patients ayant subi une chirurgie cervicale associée à l'utilisation d'InductOs. L'apparition de l'œdème a été retardée et, dans certains cas, il a été suffisamment important pour entraîner une obstruction des voies aériennes (cf. Mises en garde et précautions d'emploi).

L'implantation d'InductOs peut entraîner une résorption initiale de l'os trabéculaire (cf. Mises en garde et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

Effets indésirables spécifiques à l'utilisation pour l'arthrodèse lombaire antérieure

Les effets indésirables observés chez les patients ayant subi une arthrodèse lombaire antérieure étaient en général représentatifs de la morbidité associée à la fusion vertébrale par autogreffe d'os prélevé dans la crête iliaque.

Les effets indésirables très fréquents (≥1/10) : blessure accidentelle, névralgie, lombalgie et troubles osseux étaient semblables dans le groupe contrôle et celui traité par InductOs.

Une compression nerveuse associée à une formation ectopique osseuse a été rapportée chez les patients ayant subi une chirurgie de la moëlle osseuse avec InductOs (cf. Mises en garde et précautions d'emploi).

Effets indésirables spécifiques à l'utilisation dans les fractures du tibia.

Les effets indésirables observés lors des essais chez les patients avec des fractures des os longs étaient en général représentatifs de la morbidité liée soit au traumatisme orthopédique, soit au procédé chirurgical.

Les effets indésirables très fréquents (≥1/10) étaient similaires dans les groupes contrôle et traité par InductOs, avec deux exceptions : l'infection localisée et la douleur dans les extrémités (chacune spécifique au membre fracturé) étaient plus fréquentes dans le groupe contrôle que dans le groupe traité par InductOs.

Les effets indésirables fréquemment rapportés (≥1/100 à <1/10) l'ont été de manière équivalente dans le groupe contrôle et dans le groupe traité par InductOs, avec quatre exceptions : taux d'amylasémie élevé (sans signe manifeste de pancréatite chez les patients traités avec InductOs), tachycardie, hypomagnésémie et céphalées étaient significativement plus fréquents dans le groupe traité par InductOs que dans le groupe contrôle.

SURDOSAGE

Il a été observé des cas d'œdèmes localisés, lors de l'utilisation d'InductOs chez des patients ayant subi une chirurgie cervicale et pour des concentrations ou quantités supérieures à celles qui sont recommandées à la rubrique Posologie et mode d'administration dans les indications validées (cf. Mises en garde et précautions d'emploi).

Occasionellement, pour des patients recevant des concentrations ou quantités supérieures à celles recommandées, le traitement ne peut être qu'un traitement de soutien.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Protéines Ostéogéniques, code ATC : M05BC01

La dibotermine alpha est une protéine ostéoinductrice qui induit la formation de nouveau tissu osseux au site d'implantation. La dibotermine alpha se lie à des récepteurs de surface des cellules mésenchymateuses et provoque la différenciation de ces cellules en cellules formant du cartilage et des os. Les cellules différenciées forment de l'os trabéculaire tandis que la matrice est dégradée et qu'une invasion vasculaire se produit en même temps. Le processus de formation osseuse se développe de l'extérieur de l'implant vers le centre, jusqu'à ce que tout l'implant d'InductOs soit remplacé par de l'os trabéculaire.

Le remodelage de l'os trabéculaire environnant se produit en accord avec les forces biomécaniques qui s'exercent sur lui. L'implantation d'InductOs dans de l'os trabéculaire a eu comme conséquence la résorption transitoire de l'os autour de l'implant, suivie de son remplacement par un nouvel os, plus dense. Le remodelage osseux dû à InductOs peut être responsable de l'intégration biologique et biomécanique du nouvel os induit par InductOs avec l'os environnant. L'évaluation radiographique, biomécanique et histologique de l'os induit indique qu'il fonctionne biologiquement et biomécaniquement comme l'os natif. Par ailleurs, des études précliniques ont indiqué qu'en cas de fracture, l'os induit par InductOs peut se réparer de lui-même d'une façon équivalente à celle de l'os natif.

Des études précliniques ont suggéré que la formation d'os induite par InductOs est un processus auto-limité, formant un volume d'os bien défini. Cette auto-limitation est probablement due à la perte de dibotermine alpha au site d'implantation, ainsi qu'à la présence d'inhibiteurs de protéines ostéogéniques dans les tissus environnants. De

plus, plusieurs études précliniques indiquent qu'un mécanisme de rétrocontrôle négatif au niveau moléculaire limite l'induction osseuse par les protéines ostéogéniques.

Des études de pharmacologie clinique démontrent que la matrice seule n'est pas ostéoinductrice et n'est plus présente dans des biopsies pratiquées aussi précocement que 16 semaines après l'implantation.

Données pharmacodynamiques spécifiques aux études sur l'arthrodèse lombaire antérieure

L'efficacité et la sécurité d'InductOs ont été mises en évidence dans une étude randomisée, contrôlée, multi-centrique, de non-infériorité sur 279 patients âgés de 19 à 78 ans subissant une fusion intersomatique lombaire par voie antérieure ouverte. Les patients ont suivi un traitement non chirurgical pendant au moins six mois avant traitement par InductOs pour l'arthrodèse lombaire antérieure. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'implant conique de fusion lombaire LT-CAGE en association soit avec InductOs, soit avec une autogreffe d'os prélevé dans la crête iliaque.

24 mois après l'opération, il a été démontré qu'InductOs était statistiquement non-inférieur à l'autogreffe osseuse. Le taux de réussite de fusion déterminé par radiographie était de 94,4% contre 88,9% (IC bilatéral à 95% pour la différence : -1,53 ; 12,46) respectivement pour InductOs et l'autogreffe osseuse. Concernant la douleur et le handicap (score d'Oswestry) le taux de réussite était de 72,9% contre 72,5% (IC bilatéral à 95% pour la différence : - 11,2 ; 12,0). Le critère primaire de l'étude unique et multi composants était le succès global. Le succès global comprend les critères d'efficacité et de sécurité primaire suivants :

1. Fusion démontrée radiologiquement
2. Amélioration du score d'Oswestry de la douleur et du handicap
3. Maintien ou amélioration de l'état neurologique
4. Pas de survenue d'effet indésirable de grade 3 ou 4 comme l'association d'un implant avec ou sans chirurgie
5. Pas d'acte chirurgical supplémentaire considéré comme un « échec »

A 24 mois après l'opération, le taux de succès global était de 57.5% versus 55.8% (IC bilatéral à 95% pour la différence : -10.72, 14.01) respectivement pour InductOs et l'autogreffe osseuse.

Dans une étude complémentaire non comparative de 134 patients ayant subi une fusion intersomatique lombaire antérieure par voie chirurgicale laparoscopique, des taux de réussite comparables ont été observés, de 92,9%, 85,6% et 90,3% respectivement pour la fusion, la douleur et le handicap, ainsi que l'état neurologique. L'étude a confirmé la possibilité d'effectuer une arthrodèse lombaire antérieure avec InductOs selon la technique d'implantation chirurgicale laparoscopique.

Données pharmacodynamiques spécifiques aux études sur les fractures du tibia

L'efficacité d'InductOs a été démontrée dans un essai multinational, randomisé, contrôlé, en simple-aveugle de 450 patients (âgés de 18 à 87 ans ; 81% de sexe

masculin) avec des fractures ouvertes du corps du tibia, nécessitant un traitement chirurgical. Les patients ont reçu (selon une distribution de type 1:1:1) soit les soins standards (groupe contrôle) comportant une fixation par enclouage centromédullaire et les soins de routine des tissus mous, soit les soins standards plus InductOs 0,75 mg/ml, soit les soins standards plus InductOs 1,5 mg/ml. Les patients ont été suivis pendant 12 mois après la fermeture des tissus mous.

Dans l'essai pivot sur la fracture du tibia, InductOs a augmenté la probabilité de guérison fracturaire; les patients traités par InductOs 1,5 mg/ml ont eu un risque d'échec de traitement (intervention secondaire pour aider à la guérison de la fracture) réduit de 44% par rapport aux patients du groupe de soins standards (RR = 0,56 ; CI 95% = 0,40 à 0,78). Ces résultats ont été corroborés de façon indépendante et en insu par un ensemble de radiologues. Le nombre d'interventions secondaires et ultérieures a été réduit de façon significative chez les patients traités par InductOs, en particulier en ce qui concerne des interventions plus invasives telles que la greffe osseuse et le changement d'enclouage (P=0,0326).

Dans le sous-groupe des patients qui ont reçu une fixation par enclouage centromédullaire avec alésage, le traitement par InductOs n'a pas réduit le taux d'intervention secondaire. Cependant, des différences statistiquement significatives en faveur d'InductOs ont été observées pour quelques unes des variables d'efficacité secondaire (i.e. accélération du taux de guérison des fractures et des tissus mous, réduction du taux de défaillance du matériel d'enclouage).

La proportion de patients guéris après traitement par InductOs 1,5 mg/ml était significativement plus élevée pour toutes les consultations post-opératoires à partir de 10 semaines jusqu'à 12 mois, ce qui suggère une guérison accélérée des fractures.

InductOs 1,5 mg/ml était significativement efficace (en comparaison avec les soins standards) chez les patients avec ou sans antécédents de tabagisme.

Gravité des fractures : Le traitement par InductOs 1,5 mg/ml était significativement efficace pour toutes les classes de fracture, y compris les fractures sévères Gustilo IIIB (risque d'intervention secondaire réduit de 52% par rapport aux patients ayant eu des soins standards). De plus, les patients avec des fractures Gustilo III traités par InductOs 1,5 mg/ml ont eu significativement moins d'infections du membre étudié.

Concernant la cicatrisation des lésions des tissus mous, la proportion de patients était significativement plus élevée à la consultation de six semaines après le traitement dans le groupe InductOs 1,5 mg/ml, que dans le groupe soins standards (83% contre 65%; p=0,0010). La proportion de patients avec un échec lié au matériel (vis de blocage pliées ou cassées) était significativement plus basse dans le groupe InductOs 1,5 mg/ml que dans le groupe soins standards (11% contre 22%; p=0,0174).

PHARMACOCINETIQUE

InductOs est actif au site d'implantation. Lors de deux études préliminaires, des échantillons de sérum ont été collectés avant et après l'intervention chirurgicale chez quelques patients avec des fractures d'os longs. La dibotermine alpha n'était pas détectable dans le sérum.

Lors d'études sur des animaux (rats) avec de l'InductOs contenant de la dibotermine alpha marquée de façon radioactive, le temps moyen de persistance au site d'implantation était de 4-8 jours. Les taux circulants maximaux de dibotermine alpha (0,1% de la dose implantée) ont été observés dans les 6 heures suivant l'implantation. Lors d'une injection intraveineuse, la demi-vie de la dibotermine alpha était de 16 minutes chez le rat et de 6,7 minutes chez le singe cynomolgus. On peut en conclure que, sur le site d'implantation, la dibotermine alpha est libérée lentement de la matrice et est rapidement éliminée lorsqu'elle arrive dans la circulation systémique.

SECURITE PRECLINIQUE

Les données non-cliniques n'indiquent aucun risque spécial pour l'être humain sur la base des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité aiguë et suite à une exposition répétée.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat, où la dibotermine alpha a été administrée par voie intraveineuse pour maximiser l'exposition générale, une augmentation du poids fœtal et de l'ossification fœtale a été observée et un lien avec le traitement ne peut être exclu. La pertinence clinique de ces effets est inconnue.

Des anticorps anti-dibotermine ont été recherchés chez des lapines en gestation après immunisation importante avec la dibotermine alpha destinée à induire expérimentalement des anticorps anti-BMP 2. Quelques fœtus de lapin ayant un poids diminué ont présenté une diminution de l'ossification des os frontaux et pariétaux (4 cas sur 151 fœtus de lapin), généralement considérée comme réversible, et pour laquelle un lien avec les anticorps ne peut être exclu. Aucune autre altération de la morphologie fœtale externe, viscérale ou du squelette n'a été observée. D'autres études animales n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la grossesse, la toxicité maternelle, la mortalité embryonnaire ou la toxicité fœtale.

Le pouvoir carcinogène d'InductOs n'a pas été testé in vivo. La dibotermine alpha a montré des effets variables sur les lignées cellulaires de tumeur humaine *in vitro*. Bien que les données *in vitro* disponibles suggèrent un faible potentiel pour la promotion de croissance tumorale, l'utilisation d'InductOs est contre-indiquée chez les patients présentant une malignité active ou des patients subissant un traitement pour une tumeur maligne (cf. Contre-indications).

Une étude sur l'implantation vertébrale d'InductOs a été réalisée sur un modèle canin. InductOs a été implanté directement sur la dure-mère exposée après laminectomie. Bien qu'un rétrécissement et une sténose du foramen vertébral aient été observés, aucune minéralisation de la dure-mère, sténose de la colonne vertébrale ou déficit neurologique n'ont été observés après application d'InductOs. La significativité de ces données chez l'homme n'est pas connue.

INCOMPATIBILITES

InductOs ne doit pas être mélangé à d'autres produits pharmaceutiques à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination.

CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver entre 15ºC et 30ºC. Conserver dans l'emballage d'origine.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION

Tout produit non utilisé ou déchet devra être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

La dibotermine alpha doit être utilisée uniquement avec le solvant qui l'accompagne et la matrice fournie dans le kit d'InductOs. Voir rubrique Posologie et mode d'administration.

LISTE I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en chirurgie orthopédique (traumatologie) – Collect.

AMM : EU/1/02/226/001 (9 septembre 2002, révision 28 août 2006) ;
CIP : 564 511 – 5 InductOs 12 mg, kit pour implant – Boîte de 1 kit.

Wyeth Pharmaceuticals France
20 rue Robert Nau
41000 Blois
Information médicale :
Cœur Défense Tour A
La Défense 4
92931 Paris La Défense Cedex
Tél : 01 41 02 70 00
Pharmacovigilance :
Tél : 01 41 02 79 64

MLC IND 03-07 A